

2003 年度の北海道におけるインフルエンザウイルスの疫学調査

Epidemiology of Influenza Virus in Hokkaido in Fiscal Year 2003

伊木 繁雄 佐藤 千秋 長野 秀樹

Shigeo Iki, Chiaki SATO and Hideki NAGANO

インフルエンザは感染力の強い呼吸器感染症で、毎年冬季を中心に爆発的な流行を繰り返す。このため厚生労働省は、全国の地方衛生研究所を通じてインフルエンザの疫学を中心とするサーベイランス事業及び感染症流行予測事業を継続的に実施している。サーベイランス事業は、ヒトからのウイルス分離及び同定試験の結果を踏まえ、その発生動向を調査することを目的としている。当事業では、定点となっている病院にてインフルエンザ様疾患患者から採取された検体が各道立及び市立保健所（札幌市を除く）を経由して当所に送付され、ウイルス分離及びその同定に供される。感染症流行予測事業は、次年度以降のワクチン株の選定を目的としており、全国の地方衛生研究所において感受性調査（ヒト血清中抗体価測定）を行っている。当所では流行シーズン前の 2003 年 7～9 月に実施した。

さらに新型インフルエンザウイルスの出現に備え、2000 年度から新型インフルエンザウイルスに対する感染源調査（ブタ血清中におけるトリ型インフルエンザウイルス抗体価測定）を行っており、2003 年度も道内で飼育されているブタの血清について抗体価の測定を行った。

材料及び方法

1. 感染源調査

2003 年度は、道内の 9 保健所管内から計 79 件のインフルエンザ様疾患患者のウイルス分離用検体（咽頭ぬぐい液 29 件、鼻汁 47 件、うがい液 1 件、血清 1 件、尿 1 件、以下検体と略す）が当所に送付された。保健所別の検体数は、千歳保健所 3 件、根室保健所 1 件、渡島保健所 5 件、苫小牧保健所 16 件、釧路保健所 4 件、北見保健所 6 件、室蘭保健所 20 件、稚内保健所 5 件、江別保健所 20 件であった。

これらの検体については、既報¹⁾の方法に従ってインフルエンザウイルスの分離試験を行った。また、インフルエンザウイルス以外にも、インフルエンザ様疾患の原因となるアデノウイルス及びエンテロウイルスについても分離を試みた。ウイルス分離試験には、MDCK, CaCo-2, FL, Vero, RD-18S の 5 種類の細胞を使用した。分離したインフルエンザウイルスについては、抗血清との赤血球凝集

抑制（以下 HI と略す）試験によりウイルスの HA タンパクの亜型を同定し、A(H1)型、A(H3)型、B 型（ヴィクトリア系統）、B 型（山形系統）とに分類した。本年度に用いた抗血清は、インフルエンザウイルス A ソ連型（A/モスクワ/13/98(H1N1)、A/ニューカレドニア/20/99(H1N1)；以下 A/ニューカレドニア）、A 香港型（A/パナマ/2007/99(H3N2)；以下 A/パナマ、A/熊本/102/2002(H3N2)；以下 A/熊本）及び B 型（B/山東/07/97（ヴィクトリア系統）；以下 B/山東、B/ヨハネスバーグ/05/99（山形系統））の各株に対するフェレットの感染免疫血清で、これらは国立感染症研究所から分与された。

2003 年度のワクチン株は、これら 6 株のうち A/ニューカレドニア、A/パナマ及び B/山東の 3 株であったが、近年 A/熊本に代表される A/パナマ変異株が分離されつつあることから、A(H3)型ウイルスの同定試験に抗 A/パナマ及び抗 A/熊本の 2 種類の抗血清と標準抗原を使用した。A(H3)型と同定されたウイルスについては、さらに A/パナマ及び A/熊本それぞれの標準抗原に対する抗血清力価を分離ウイルスに対する抗血清力価で割った価を求め、これを分母が大きくなるほど標準抗原とは異なるタイプであることを示す変異の尺度として A/パナマ変異株の出現割合を調べた。

アデノウイルスあるいはエンテロウイルスが分離された場合は、市販の抗血清を用いた中和試験により同定した。

2. 感受性調査

感染症流行予測事業については、今年度は 2003 年 7～9 月に市立札幌病院にて採取された 0 歳から 81 歳まで計 229 人分の血清の分与を受け、4 種のインフルエンザウイルス HA 抗原（A/ニューカレドニア、A/パナマ、B/山東及び B/上海/44/2003；以下 B/上海）を用いて抗インフルエンザウイルス抗体価を HI 試験により測定した。血清については、提供者の年齢により、0～4 歳、5～9 歳、10～14 歳、15～19 歳、20～29 歳、30～39 歳、40～49 歳、50～59 歳及び 60 歳以上の 9 区分に分類した。今回は 20 歳未満の区分からは各 26 名ずつ、20 歳以上の区分からは各 25 名ずつ血清を採取し、測定した。

表1 インフルエンザ様疾患患者由来検体からのウイルス分離状況 (2003 年 4 月～2004 年 3 月)

検体採取 年 月	保健所	検体数	年 齢	A(H1)型	A(H3)型	B 型(ヴィク トリア系統)	B 型 (山形系統)	その他の ウイルス
2003. 8	千 歳	3	27	0	1	0	0	0
11	根 室	1	1	0	1	0	0	0
12	渡 島	1	10	0	1	0	0	0
2004. 1	苫小牧	5	1～18	0	4	0	0	0
	渡 島	2	1～2	0	2	0	0	0
	釧 路	4	0～16	0	3	0	0	0
	北 見	6	1～37	0	6	0	0	0
	室 蘭	1	27	0	1	0	0	0
2	苫小牧	3	8～54	0	0	0	1	0
	室 蘭	18	1～68	0	16	0	0	0
	稚 内	2	1～10	0	0	0	0	0
	江 別	15	6～66	0	5	0	0	1*
3	室 蘭	1	31	0	0	0	0	0
	渡 島	1	8	0	0	0	0	1*
	苫小牧	8	18～43	0	0	0	0	0
	稚 内	3	1～5	0	2	0	0	0
	江 別	5	6～29	0	0	0	1	0
計		79		0	42	0	2	2

*アデノウイルス 3 型

3. 新型インフルエンザウイルスを想定した感染源調査

当所では毎年ブタ血清を検体として日本脳炎の感染源調査を行っており、2003 年度も道内の 4 保健所から計 100 検体（八雲保健所及び苫小牧保健所がそれぞれ 30 検体、網走保健所及び富良野保健所がそれぞれ 20 検体）のブタ血清が送付された。新型インフルエンザウイルスを想定した感染源調査では、これらのブタ血清を検体として、トリ型インフルエンザウイルスに対する抗体価を HI 試験により測定した。HA 抗原には、国立感染症研究所より分与された 3 種（A/HK213×A/PR8(7:1) (H5N1), A/mallard/Netherlands/12/2000 (H7N3) 及び A/Hong Kong/1073/99 (H9N2)）の不活化インフルエンザウイルス HA 抗原を用いた。

結果及び考察

1. 感染源調査

表 1 に示すように、A(H3)型ウイルスが 2003 年 8 月、11 月及び 12 月に 1 株ずつ、2004 年 1 月に 16 株、2 月に 21 株、3 月に 2 株分離された。これらの検体の変異について調べたところ、抗 A/パナマ抗血清は分離株の約 7 割に対して標準抗原の 1/4 以下の価しか HI 効果を示さなかった（表 2 A）のに対し、抗 A/熊本抗血清は 2 株を除くほとんどの分離株に対し標準抗原の 1/2 以上の価を示した（表 2 B）。以上の結果から、2003 年度の北海道で流行を引き起こしたインフルエンザウイルスの大半が A/パナマ変異株（A/熊本類似株）であったことが示唆された。

なお、流行期ではない 8 月に分離された 1 株は、上海への渡航者から分離された株²⁾である。

B 型ウイルスは、山形系統ウイルスが 2 月及び 3 月に 1 株ずつ分離された。A(H1)型ウイルス及びヴィクトリア系統の B 型ウイルスについては分離されなかった。

今回の調査では、2004 年 4 月に A(H3)型ウイルスが 1 株分離されたが、5 月以降は分離されていない（データは示していない）ことから、札幌市を除く北海道におけるインフルエンザの流行は 2003 年 11 月から始まり、2004 年 4 月に終息したと考えられた。

インフルエンザウイルス以外のウイルスについては、2 月及び 3 月にアデノウイルス 3 型が 1 株ずつ分離された。

2. 感受性調査

各年齢層における 40 倍以上の HI 抗体保有率（40 倍以上で感染防御能があるとされる）の結果を図 1 に示す。A/ニューカレドニア抗原に対する HI 抗体保有状況は、前年度の調査結果³⁾と比べ大きな変化は見られなかった。昨シーズンは A ソ連型ウイルスによる流行がなかったことから、この結果は当然と考えられる。A/パナマ抗原に対しても、大きな変化は見られず、高い抗体保有率が維持されていた。過去数年間このタイプのウイルスによる流行が続いていることから、この結果も当然と考えられる。一方、B/山東抗原に対しては、30 歳代を除き 20%に満たない保有率であった。また B/上海抗原に対する HI 抗体保有率では、10 歳代の年齢層では 40%を超えたがそれ以外の年齢層では 20%以下であり、特に 5 歳未満と 50 歳代以

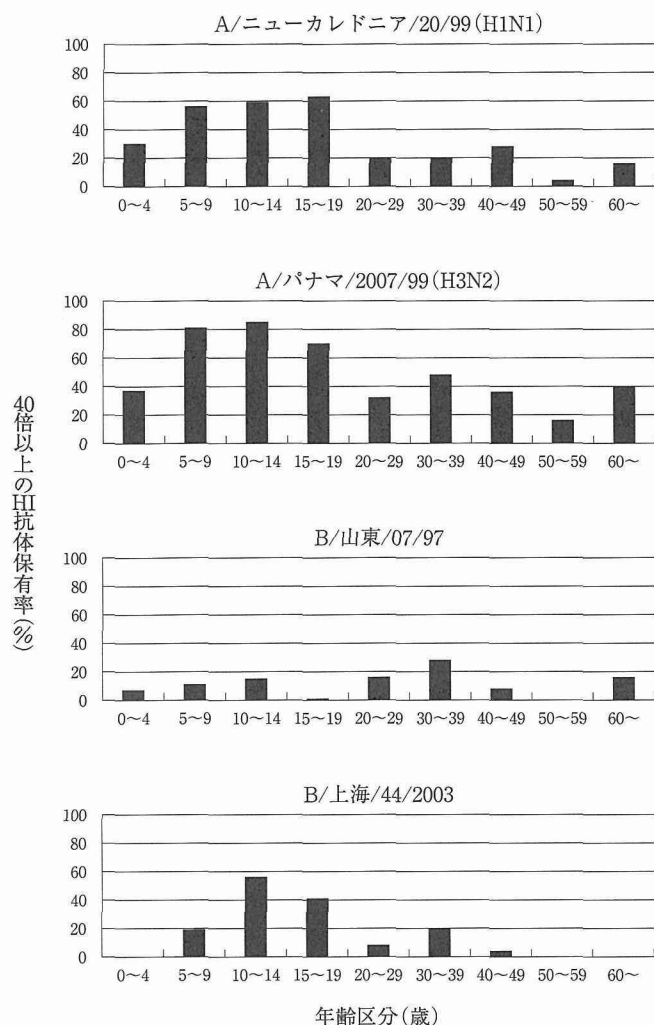


図1 年齢区分別 HI 抗体保有率

降に抗体保有者は存在しなかった。

3. 新型インフルエンザウイルスを想定した感染源調査

試験を行ったブタ血清 100 検体中に、上述の 3 種のトリ型インフルエンザウイルスに対する抗体は検出されなかった。

厚生労働省のインフルエンザ様疾患発生報告（週報）によると、2003 年秋～2004 年春の全国におけるインフルエンザ様疾患患者数（2004 年 5 月 1 日現在）は前年同時期⁴⁾に比べ約 4 割減少の 298,323 名⁵⁾で、比較的小規模の流行であった。また北海道においても、前年同時期とほぼ同数の 51,316 名に留まり、比較的小規模の流行であった。このため今年度は全国の患者数に占める北海道の割合は 17.2%で、前年（9.9%）に比べ上昇する結果となった。これは、2003 年秋における抗体保有率が 2002 年秋に比べ北海道では大きく変動していないのに対し、全国では上昇した⁶⁾ことにより 2003 年度の流行規模が縮小したためと推測されるが、例年（過去 20 年間の平均約 19%）と比べれば高い割合ではない。

このように、ここ数年間は全国的にも大きな流行は起こっていないが、これは流行の中心となっている A/パナ

表2 分離された A(H3)型ウイルスの変異状況 (HI 価/抗血清力価)

A) 抗 A/パナマ/2007/99 (H3N2) 抗血清との反応

分離ウイルスの HI 価 /抗血清力価 ^{注)}	42 株中の数
≥1	4
1/2	9
1/4	15
1/8	7
1/16	7
計	42

注) 値が小さくなるほど標準抗原とはタイプが異なる（変異している）ことを示す。

B) 抗 A/熊本/102/2002 (H3N2)* との反応

分離ウイルスの HI 価 /抗血清力価 ^{注)}	41 株中の数
≥1	23
1/2	16
1/4	2
1/8	0
1/16	0
計	41**

* A/パナマ/2007/99 (H3N2) の変異株

** 2003 年 8 月採取の 1 検体の同定時には抗 A/熊本/102/2002 (H3N2) 抗血清がなかったため、実施していない。

マ類似のウイルスがわずかな変異を起こしながら毎年流行を繰り返してきたことに起因すると推測される。すなわち、変異の小さいウイルスは前年の流行により得られた免疫と交差反応を示すため、症状の軽減化が期待される。従って、今年度はこのわずかな変異の積み重ねにより比較的大きく変異したタイプが出現したものの、過去数年間の流行で得られた免疫はこのタイプのウイルスに対しても同様にある程度の交差反応を示していたものと考えられる。またこれ以外にも、抗インフルエンザ薬による早期治療の実現により感染拡大が阻止されている可能性や、近年のインフルエンザに対する関心の高まりからワクチン接種率が向上していることなども大きな素因となっていると考えられる。

しかし、インフルエンザウイルスは非常に変異しやすいウイルスである。2003 年度に分離されたウイルスでは、ワクチン株である A/パナマの変異株（A/熊本類似株）が大半を占めた（表 2）。また 2004 年 1 月には国内において 79 年ぶりにトリ型ウイルスによる鶏間での流行が発生し、さらに海外ではヒトへの感染による死亡が確認されるなど、緊迫した状態が続いている。特に、現在ヒトへの感染が最も多く確認されている A(H5N1) 型ウイルスは強毒型である。現時点では、このタイプのウイルスはヒトへの感染が起こりにくいとされているが、ヒトからヒトへの感染が起

こり易いタイプへと変異した場合、深刻な被害が出る
ことが懸念されている。

2000 年度以降、道内におけるインフルエンザの流行は
小規模に推移しているが、予防意識が低下すればたちまち
大流行へとつながる。また世界規模での大打撃が予想され
る新型ウイルスの発生を水際で防止するためにも、今後も
引き続きウイルス分離調査、抗体検査などによる監視を強
化していく必要がある。

稿を終えるにあたり、検体採取にご協力いただきました
北海道保健福祉部疾病対策課及び道立保健所の諸氏、市立
札幌病院富樫武弘院長ならびに関係機関各位に深謝します。

文 献

- 1) 野呂新一，国府谷よし子，沢田春美，泉 敏彦，由布久美
子，桜田教夫：道衛研所報，42，37（1992）
- 2) 伊木繁雄，佐藤千秋，長野秀樹：病原微生物検出情報，
24(10)，21（2003）
- 3) 伊木繁雄，佐藤千秋，工藤伸一：道衛研所報，53，87
（2002）
- 4) 厚生労働省健康局結核感染症課：インフルエンザ様疾患発
生報告，第 1 報～第 23 報（2002～2003）
- 5) 厚生労働省健康局結核感染症課：インフルエンザ様疾患発
生報告，第 1 報～第 24 報（2003～2004）
- 6) 国立感染症研究所感染症情報センター：インフルエンザ
HI 抗体保有状況（速報）([http://idsc.nih.go.jp/
yosoku99/Flu.htm](http://idsc.nih.go.jp/yosoku99/Flu.htm)，2004 年 2 月 14 日)